

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **02196714 A**

(43) Date of publication of application: **03.08.90**

(51) Int. Cl.

A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 47/14
A61L 15/58

(21) Application number: **01016622**

(22) Date of filing: **26.01.89**

(71) Applicant: **SEKISUI CHEM CO LTD**

(72) Inventor: **KURODA HIROSHI**
AZUMA MASATO

(54) **SPREADING PLASTER OF PERCUTANEOUS ABSORPTION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the title spreading plaster having high permeability of drug through skin, releasing each given amount for a long period of time by adding estradiol (ester) and lactic ester to a tacky layer containing a copolymer of a specific composition capable of dissolving the drug in high concentration.

CONSTITUTION: 6-25wt.%, preferably 8-20wt.% estradiol and/or ester thereof and 1-100 pts.wt. based on 100 pts.

wt. tacky base of a higher fatty acid ester obtained from lactic acid and 1-20C alcohol and/or a higher fatty acid ester prepared from 10-18C fatty acid and 1-20C alcohol as a percutaneous absorption promoter are added to a tacky agent base layer comprising a copolymer containing 45-80mol%, preferably 55-70mol% 2-ethylhexyl acrylate and 20-55mol%, preferably 30-45mol% N-vinyl-2-pyrrolidone as a tacky base and the tacky agent layer is laid on a drug-impermeable flexible substrate. The tacky agent layer has no skin irritation and can avoid skin disorder such as flare.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-196714

⑮ Int.Cl.⁵

A 61 K 9/70

A 61 L 47/14
15/58

識別記号

3 5 2
3 6 3

E

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C
7624-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)8月3日

6779-4C A 61 L 15/06

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全8頁)

⑭ 発明の名称 経皮吸収貼付剤

⑯ 特 願 平1-16622

⑰ 出 願 平1(1989)1月26日

⑱ 発 明 者 黒 田 広 志 大阪府茨木市見付山2丁目1番6号

⑲ 発 明 者 東 正 人 大阪府三島郡島本町若山台1丁目3番3-205号

⑳ 出 願 人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収貼付剤

2. 特許請求の範囲

1. 薬物を相溶状態で含有する粘着剤層が薬物不透過性の柔軟な支持体上に設けられた経皮吸収貼付剤であって、

該粘着剤層の粘着基剤が、2-エチルヘキシルアクリレートと45～80モル%の割合で、そしてN-ビニル-2-ピロリドンと20～55モル%の割合で含有する共重合体を主成分とし、

該薬物がエストラジオールおよび/またはそのエステルであり、かつ該粘着剤層中の該薬物濃度が6～25重量%であり、そして

該粘着剤層中に乳酸と炭素数1～20のアルコールとから得られる乳酸エステルが経皮吸収促進剤として含有され、該乳酸エステルが該粘着基剤100重量部に対して0.5～50重量部の割合で含有される、

経皮吸収貼付剤。

2. 前記共重合体が、2-エチルヘキシルアクリレートと55～70モル%の割合で、そしてN-ビニル-2-ピロリドンと30～45モル%の割合で含有し、そして前記粘着剤層がエストラジオールおよび/またはそのエステルを8～20重量%の割合で含有する特許請求の範囲第1項に記載の貼付剤。

3. さらに他の経皮吸収促進剤として、炭素数10～18の高級脂肪酸と炭素数1～20のアルコールとから得られる高級脂肪酸エステルが用いられる特許請求の範囲第1項に記載の貼付剤。

4. 経皮吸収促進剤の合計量が、前記粘着基剤100重量部に対して1～100重量部の割合である特許請求の範囲第3項に記載の貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物としてエストラジオールおよび/またはそのエステルを含有し、該薬物を経皮吸収により供給することにより経時的に安定した薬物血中濃度を達成し得る経皮吸収貼付剤に関する。

(従来の技術)

エストラジオールおよびそのエステルは女性ホルモンのひとつとして知られ、女性の更年期障害、月経異常などに対する薬物として有効である。この薬物を経口投与すると、肝代謝率が高いため、肝臓の負担が大きく、かつ代謝により薬物の体内利用率が著しく低下する。従って、この薬物は、通常、注射による投与が行なわれている。しかし、注射による投与を行なうと薬物の血中濃度が一時的に上昇するものの、該血中濃度は長時間維持されず、投与を頻繁に行なう必要が生じる。そのため、徐放性製剤の使用が望まれており、例えば、経皮吸収型の製剤が適当であると考えられる。しかし、皮膚は体内への異物の侵入を防ぐ生体防御機能を有するため、一般に、皮膚を介して充分な量の薬物を投与するのが難しい。そのため薬物含有貼付剤の面積を大きくしたり、経皮吸収促進剤を含有させることが行なわれているが薬物放出性は、いまだ充分であるとはいえない。

エストラジオールやそのエステルを効果的に経皮投与するために、例えば、特開昭57-154122号

公報には、多層状の貼付剤が開示されている。この貼付剤は、支持体上に、薬物増進剤含有層、拡散膜層および触圧接着剤層が順次積層されてなる。薬物増進剤含有層は、エタノールをヒドロキシプロピルセルロースなどによりゲル化したゲル状物中にエストラジオールを含有する薬物含有ゲルで構成される。薬物とエタノールとは、共に拡散膜層および触圧接着剤層を透過し皮膚を通して吸収される。エタノールの皮膚を通しての吸収速度は約100～800mcg/hr/cm²であり、従ってエタノールに溶解している薬物も皮膚を通しての吸収が促進される。薬物放出性を、使用するエタノールの量などにより制御することが可能である。しかし、このような貼付剤は多層構造であるため、製造工程が複雑であり、かつ皮膚に貼付したときにその厚みのために違和感を与える。揮発しやすいエタノールを用いているため、保存中、あるいは貼付後にエタノールが揮発し、薬物の放出能力が変化する欠点がある。エタノールは皮膚に対して刺激性を有するため、発赤などの皮膚傷害を起こす可

能性が高い。さらに拡散膜層（制御膜として機能する）が介在するため、エタノールおよび薬物の放出性はいまだ充分であるとは言えず、満足すべき薬効を得るためには、比較的大きな面積の貼付剤を必要とする。

特開昭61-155321号公報には、支持体上にエストラジオール含有粘着剤層が形成され、該粘着基剤は、ゴム、粘着性樹脂材料、およびガラクトマンナンなどの水中で膨潤することのできるポリマーを主成分とする。この貼付剤は、上記多層構造の貼付剤のように嵩高くなることなく、かつ所定の期間において比較的安定して薬物を供給することが可能である。しかし、薬物の全体としての放出性は、いまだ充分であるとはいえない。

（発明が解決しようとする課題）

本発明は、上記従来の問題を解決するものであり、その目的とするところは、エストラジオールおよび／またはそのエステルを含有し、該薬物の皮膚透過性が高く、小面積であっても充分な量の薬物が供給され得る経皮吸収貼付剤を提供するこ

とにある。本発明の他の目的は、上記優れた特性を有し、皮膚に傷害を与えることがなく、かつ単純な構造であるため製造の容易な経皮吸収貼付剤を提供することにある。

（課題を解決するための手段）

発明者らは、エストラジオールおよび／またはそのエステルを高濃度で溶解し得、かつ皮膚刺激性の低い粘着基剤を見出し、さらにこの粘着基剤と特定の経皮吸収促進剤とを組み合わせ使用することにより、エストラジオールおよび／またはそのエステルの放出性の高い経皮吸収貼付剤を得ることに成功した。

本発明の経皮吸収貼付剤は、薬物を相溶状態で含有する粘着剤層が薬物不透過性の柔軟な支持体上に設けられた経皮吸収貼付剤であって、該粘着剤層の粘着基剤が、2-エチルヘキシルアクリレートと45～80モル%の割合で、そしてN-ビニル-2-ピロリドンと20～55モル%の割合で含有する共重合体を主成分とし、該薬物がエストラジオールおよび／またはそのエステルであり、かつ該

粘着剤層中の該薬物濃度が6~25重量%であり；そして、該粘着剤層中に乳酸と炭素数1~20のアルコールとから得られる乳酸エステルが経皮吸収促進剤として含有され、該乳酸エステルが該粘着基剤100重量部に対して0.5~50重量部の割合で含有され、そのことにより上記目的が達成される。

本発明の経皮吸収貼付剤の薬効成分は、エストラジオールおよび／またはそのエステルであり、エステルの種類としては、安息香酸エステル、古草酸エステル、シビオン酸エステル、プロピオン酸エステル等が挙げられる。この薬物は、後述の粘着剤層の全重量（粘着基剤、薬物および必要に応じて経皮吸収促進剤などの重量の合計）に対して6~25重量%、好ましくは8~20重量%、さらに好ましくは10~14重量%の割合で含有される。過少であると薬効が不充分であり、過剰であると該薬物が粘着基剤中で結晶化し、十分に放出されなくなる。

本発明の貼付剤に用いられる粘着基剤は、共重

合成成分として2-エチルヘキシルアクリレート（BHA）およびN-ビニル-2-ピロリドン（VP）を含有する共重合体を主成分とする。BHAの含有量は、45~80モル%、好ましくは55~70モル%、VPの含有量は、20~55モル%、好ましくは30~45モル%である。BHAの量が過剰であり、VPの量が過少であると、エストラジオールおよび／またはそのエステルの溶解度が低下する。逆にVPの量が過剰であり、BHAの量が過少であると粘着物性が悪くなり、貼付性が低下する。このような共重合体には、さらに必要に応じて（メタ）アクリレートモノマーが共重合成分として含有されていてもよい。（メタ）アクリレートモノマーの炭素数は、6~16であることが好ましく、それには例えば、プロピル（メタ）アクリレート、ブチル（メタ）アクリレート、ヘキシル（メタ）アクリレート、2-エチルブチル（メタ）アクリレート、ヘブチル（メタ）アクリレート、オクチル（メタ）アクリレート、ノニル（メタ）アクリレート、デシル（メタ）アクリレートおよびラウリル（メタ）アクリレ-

トがある。（メタ）アクリレートモノマーの含有量は35モル%以下、好ましくは15モル%以下である。過剰であるとエストラジオールやそのエステルを高濃度で相溶させることができない。さらに共重合体の親水性を上げるために、多官能性モノマーが、共重合体を形成する全モノマーの0.005~0.5重量%の割合で含有されることが好ましい。多官能性モノマーとしては、ジ（メタ）アクリレート、トリ（メタ）アクリレート、およびテトラ（メタ）アクリレートが挙げられ、それには、ヘキサメチレングリコールジメタクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレートなどがある。

粘着基剤中には経皮吸収促進剤が含有される。この経皮吸収促進剤としては、乳酸エステルが用いられる。この乳酸エステルは、乳酸と炭素数1~20のアルコールとから得られる。このような乳酸エステルとしては、乳酸ミリスチル、乳酸セチルなどがある。さらに他の経皮吸収促進剤として高級脂肪酸エステルが用いられてもよい。この高級脂肪酸エステルとしては、炭素数10~18の高級

脂肪酸と、炭素数1~20のアルコールとから得られる脂肪酸エステルが用いられる。このような高級脂肪酸エステルとしては、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルなどが好適であり、特にミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

上記乳酸エステルおよび脂肪酸エステルを組み合わせて用いることが特に好ましい。経皮吸収促進剤は、上記粘着基剤100重量部に対し1~100重量部の割合で、好ましくは、5~20重量部の割合で含有される。好適な実施態様においては、粘着基剤100重量部に対して乳酸エステルが0.5~30重量部、好ましくは1~10重量部の割合で、そして高級脂肪酸エステルが0.5~70重量部、好ましくは1~10重量部の割合で含有される。特に好適な実施態様においては、粘着基剤100重量部に対して乳酸ミリスチルが1~25重量部、さらに好ましくは3~5重量部の割合で含有される。乳酸ミリスチルに加え、ミリスチン酸イソプロピルが1~25重量部、さらに好ましくは2~10重量部の割合で含有されることが、最も好ましい。

貼付剤の支持体としては、貼付剤に通常利用される薬物不透過性の支持体を用いられる。このような支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは、例えば、単層のシート（フィルム）や二枚以上の積層（ラミネート）体として用いられる。

上記支持体表面に、エストラジオールおよび／またはそのエステル、経皮吸収促進剤および必要に応じてその他の添加剤を粘着基剤に含有させた混合物でなる粘着剤層が形成され、貼付剤が得られる。該粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法など種々の塗工法が用いられる。なかでも溶剤塗工法が好適である。溶剤塗工法で粘着剤層を形成するには、例えば、粘着基剤を適当な溶媒で希釈し、これに上記薬物、および必要に応じて吸収促進剤やその他の添加剤を加

えて均一に混合し、得られた溶液を支持体表面に塗布・乾燥する。溶液を直接支持体表面に塗布せずにシリコン樹脂などをコーティングした剝離紙上に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。粘着剤層の厚みは特に限定されていないが、通常、30～200 μ mである。

（作用）

本発明の経皮吸収貼付剤に使用される粘着基剤は、エストラジオールおよび／またはそのエステルを高濃度に溶解させることが可能である。従って、単位面積および単位時間あたりの薬物放出量および皮膚を通しての皮膚内部への薬物の移行性が極めて大きい。さらに貼付剤を皮膚に貼付した場合に、含有される該薬物は、長時間にわたり所定量ずつ放出されるという優れた効果が得られる。このように、従来のエストラジオール含有貼付剤に比較すると同一面積の貼付剤により有効投与量の大きな貼付剤が得られる。言い換えれば、小さい面積の貼付剤で従来の貼付剤と同一の効果が得られる。

粘着剤層中にはさらに経皮吸収促進剤が含有されるため、さらに薬物の皮膚内への移行性が高い（薬物の放出性に優れる）。これは、上記吸収促進剤が粘着剤中または皮膚内において粘着剤や皮膚の物性を変化させ、その結果、粘着剤層と皮膚内との薬物の分配係数が変化し、あるいは、薬物の拡散速度が変化するためと考えられる。このように、吸収促進剤を含有させることにより、小さい面積で高い血中濃度を長時間にわたって維持し得る貼付剤が得られる。これに対して、薬物溶解性の低い従来の粘着基剤を用いると、粘着剤層に薬物結晶が肉眼で観察し得る程度の大きさで、あるいは光学顕微鏡で観察し得る程度の大きさで析出する。貼付剤の調製時には薬物が過飽和状態であっても、これを保存することにより薬物結晶の析出が起こる。薬物が結晶化すると、相溶している薬物もその拡散が妨げられるため該薬物の放出速度および全体としての放出量が低下する。さらに、薬物の放出は所定の速度ではなく、貼付時間とともにその速度が低下する。

さらに、本発明の貼付剤の粘着基剤は、親水性が高く、かつ（メタ）アクリル酸などの酸性モノマーを含有しないため、皮膚刺激性が極めて低い。さらに、上記のように小さい面積の貼付剤で十分な薬効が得られるため、皮膚刺激に敏感な人においても紅斑を生じることが回避される。小面積であるため貼付操作が容易でありかつ貼付時の異和感も少ない。粘着剤層が単一の単純な構造であるため製造が容易であり、薄い形状に調製し得る。この貼付剤は、従来の技術の項に開示されたエタノールを含有する貼付剤のように揮発成分を含有しないため、保存時に組成が変化することなく、所定の品質が維持される。

（実施例）

以下に本発明を実施例について説明する。

実施例 1

（A）貼付剤の調製：アクリル酸 2-エチルヘキシル（EHA）302.0 g（65モル%）、ビニルピロリドン（VP）98.0 g（35モル%）およびヘキサメチレングリコールジメタクリレート 40.0mg（全モ

ノマーに対して0.02重量%)をセパラブルフラスコに仕込み、酢酸エチル70.6gを加えて、モノマー濃度を85重量%とした。この溶液を、窒素雰囲気下、60℃にて加熱し、過酸化ラウロイル(重合開始剤)および酢酸エチルを少量ずつ添加し、32時間にわたり重合反応を行ない、固型分35%である粘着剤の酢酸エチル溶液を得た。得られたポリマーに17-β-エストラジオールおよび乳酸ミリスチルのテトラヒドロフラン溶液を、固型分(ポリマー、エストラジオールおよび乳酸ミリスチルの重量和)濃度が22重量%となるように、かつ、エストラジオールおよび乳酸ミリスチルの固形分中の濃度がそれぞれ10.5重量%および1重量%となるように加えて、これをディゾルバーにて均一に混合した。同様にして、該乳酸ミリスチルの濃度がそれぞれ3重量%および5重量%となるような溶液を調製した。厚さ38μmのポリエチレンテレフタレート(PBT)をシリコン処理した剝離紙上に、これらの溶液を、それぞれ乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布後乾燥した。これに、厚さ

38μmの内面コロナ処理ポリエチレンフィルム支持体を貼り合わせて貼付剤を得た。

実施例 2

BHA 215.2g (45モル%)、VP 129.7g (45モル%)、デシルメタクリレート55.1g (10モル%)、およびトリメチロールプロパントリアクリレート40.0mg (全モノマー中の0.01重量%)を用い、実施例1と同様にしてポリマーを得たこと以外は実施例1と同様である。

実施例 3

実施例1で得られたポリマー含有溶液に対して、17β-エストラジオール、乳酸ミリスチルおよびミリスチン酸イソプロピルを、溶液中の固形分(上記成分とポリマーとの合計に相当する)量が25重量%となるように添加した。但し、総固形分のうち17β-エストラジオールが10.5重量%、乳酸ミリスチルが3.0重量%、そしてミリスチン酸イソプロピルが2.0重量%の割合で含有されるように添加を行なった。混合液をディゾルバーで均一に混合し、実施例1と同様の方法で貼付剤を得た。

別に、ミリスチン酸イソプロピルが、5重量%および7重量%となるような貼付剤をそれぞれ調製した。

比較例 1

実施例1で得られたポリマー含有溶液に対して、17β-エストラジオールを、溶液中の固形分(該17β-エストラジオールとポリマーとの合計に相当する)量が25重量%となるように、そして、該エストラジオールの固形分中の濃度が10.5重量%となるように加え、ディゾルバーにて均一に混合した。同様にして17β-エストラジオールの濃度が12重量%および15重量%となるような溶液を調製した。これらを用い、実施例1に準じて(但し、経皮吸収促進剤を添加することなく)貼付剤の調製を行った。

比較例 2

BHAの量を188.7g (35モル%)、そしてVPの量を211.3g (65モル%)とし、実施例1と同様にポリマーの調製を行い、実施例1に準じて(但し、経皮吸収促進剤を添加することなく)貼付剤

の調製を行なった。但し、固形分中の17β-エストラジオールの濃度は、16、18、20および22重量%に設定し、4種の貼付剤を得た。

比較例 3

BHAの量を333.1g (75モル%)、そしてVPの量を86.9g (25モル%)とし、実施例1と同様にポリマーの調製を行い、実施例1に準じて(但し、経皮吸収促進剤を添加することなく)貼付剤の調製を行なった。但し、固形分中の17β-エストラジオールの濃度は、4、6、8および10.5重量%に設定し、4種の貼付剤を得た。

比較例 4

BHA36.4g (10モル%)、メタクリル酸2-エチルヘキシル(EHMA)313.2g (80モル%)、メタクリル酸ドデシル50.4g (10モル%)およびジメタクリル酸1,6-ヘキサングリコール80mg (0.02モル%)を用い、実施例1と同様に重合を行なった。得られた重合体を用いて、エストラジオールの固形分中濃度が0.1、0.3、4.0および10.5重量%であり、経皮吸収促進剤を含有しない4種の貼

付剤を得た。

物性が不良であることを示す。

実験例 1

(以下余白)

上記実施例 1～3、および比較例 1～4 で得られた貼付剤を用い、17 β -エストラジオールの飽和溶解度の測定と粘着物性の評価を行なった。飽和溶解度の測定については貼付剤の剝離紙の一部を一旦はがし、17 β -エストラジオールの微粉末を粘着面に載せたのちに、再び剝離紙を貼り合わせ、これをアルミラミネートフィルムでなる袋の中に封入し、室温に1カ月間保存し、その結晶の成長の有無（光学顕微鏡で観察； $\times 200$ ）によって判定した。粘着物性は各貼付剤の製造直後に室温でのボールタック値（粘着テープ・粘着シート試験方法 JIS-Z0237 による）を測定することにより評価した。その結果を表 1 に示す。表 1 の結晶成長の欄において、○は、結晶の成長が観察されなかったことを；△は、結晶が成長したかどうか疑わしいことを；そして、×は、結晶が明らかに成長したことを示す。粘着物性の欄において、○は、良好な粘着物性を示すことを；そして×は、粘着

表 1

	2BHA ($\text{mg}\%$)	VP ($\text{mg}\%$)	17 β - エストラジオール ($\text{mg}\%$)	乳酸エステル ($\text{mg}\%$)	結晶成長	粘着物性
実施例 1	65	35	10.5	1	○	○
	65	35	10.5	2	○	○
	65	35	10.5	5	○	○
実施例 2	45	45	10.5	1	○	○
	45	45	10.5	2	○	○
	45	45	10.5	5	○	○
実施例 3	65	35	10.5	3 (2) a)	○	○
	65	35	10.5	3 (5) a)	○	○
	65	35	10.5	3 (7) a)	△	○
比較例 1	65	35	10.5	0	○	○
	65	35	12.0	0	○	○
	65	35	15.0	0	○	○
比較例 2	35	65	16.0	0	○	×
	35	65	18.0	0	△	×
	35	65	20.0	0	×	×
	35	65	22.0	0	×	×
比較例 3	75	25	4	0	○	○
	75	25	6	0	○	○
	75	25	8	0	△	×
	75	25	10.5	0	×	×
比較例 4	10	0	0.1	0	○	○
	10	0	0.3	0	△	○
	10	0	4.0	0	×	×
	10	0	10.5	0	×	×

a) 括弧内はミリスチン酸イソプロピルの量（重量%）を示す。

表1から、本発明の貼付剤は、比較的高濃度のエストラジオールを長期間にわたり溶解状態で保持し得ること；および粘着物性に優れることが明らかである。これに対して、VP量の高い組成の粘着基剤を使用し、かつ経皮吸収促進剤を含有しない比較例2の貼付剤は粘着物性に劣ることがわかる。逆にBHA量が比較的高く（VP量が比較的低く）かつ経皮吸収促進剤を含有しない粘着基剤を用い、かつ経皮吸収促進剤を含有しない比較例4の貼付剤；およびアクリレート系モノマーのみからなる粘着基剤を用い、かつ経皮吸収促進剤を含有しない比較例3の貼付剤は、エストラジオールの溶解性に劣る。

実験例2

実施例1および2の貼付剤のうち17β-エストラジオール含量が10.5重量%で、かつ乳酸ミリスチルの含量が3重量%の貼付剤；実施例3の貼付剤のうち17β-エストラジオールの含量が10.5重量%、乳酸ミリスチルの含量が3重量%、かつミリスチン酸イソプロピルの含量が5重量%の貼付

剤；そして比較例1、3および4の貼付剤のうち17β-エストラジオール含量が10.5重量%の貼付剤を用いた。これらの貼付剤中の17β-エストラジオール量はそれぞれ4mg/10cm²である。別に、市販のエストラジオール貼付剤として、Estraderm 0.05（CIBA社製；特開昭57-154122号公報に開示の貼付剤と同様の構造を有する）を比較例5の貼付剤として使用した。

上記本発明の実施例および比較例で得られた貼付剤、および上記Estradermについてはそのアルミ密封包装を開き、それぞれ空気中で30日間保存した。保存後の17β-エストラジオール結晶析出の有無を光学顕微鏡（×200）で調べた。その結果、実施例1～3および比較例1および5の貼付剤は結晶の析出が認められず、比較例3および4の貼付剤については結晶の析出が認められた。

これらの貼付剤を用い、皮膚を通しての薬物透過性試験を行なった。第1図に示す拡散セル10を準備した。この拡散セル10は、円筒有底状のレセプター槽1および円筒有底状で底部に開口部21を

有するドナー槽2とを有する。ドナー槽2はレセプター槽1の上方に、1対のリング31および32を介して気密に、そして同心状に積み重ねられている。レセプター槽1はその側部に側方へ突出するサンプリング口11を有する。リング31および32の間には、試験に用いる皮膚4がはさまれ、ドナー槽2の開口部21は、該皮膚4により全面にわたっておおわれる。

ヘアレスマウス（雄、6週齢）を頸椎脱臼により殺し、皮膚を剥離し、その皮下脂肪組成を除き、約5cm×5cmの皮膚片を得た。これに上記貼付剤（10cm²）を貼付し、上記拡散セル10の両リング31、32間にセットした。レセプター槽1には下記のレセプター液を満たし、攪拌子12によりレセプター液の攪拌を行なった。

レセプター液調製法：蒸留水中にNaH₂PO₄ 5×10⁻⁴M、NaH₂PO₄ 2×10⁻⁴M、NaCl 1.5×10⁻¹Mおよびゲンタマイシン 10ppmを含む緩衝液にNaOH水溶液を加えてpHを7.2に調整し、これにポリエチレングリコール 400を20

重量%の割合で配合し、これをレセプター液とする。

この拡散セル10全体を37℃に保持された恒温槽に入れた。試験開始後、1、3、6、18および24時間後に、それぞれ、サンプリング口11からレセプター液1mlを採取し、新たなレセプター液1mlを補充した。採取したレセプター液の薬物濃度を測定し、薬物透過率を算出した。実験サンプル数は3で行ない、平均値を算出した。その結果を第2図に示す。

第2図から、本発明の貼付剤は各比較例の貼付剤に比べて皮膚を通しての17β-エストラジオールの透過性に優れることがわかる。特に吸収促進剤としてさらに高級脂肪酸エステルを含有する実施例3の貼付剤は、長時間にわたり優れた薬物の放出性を示す。さらに、本発明の貼付剤は、該貼付剤を密封するなど、特別の条件下で保存しなくとも、優れた性能を維持し得ることが明らかである。

実験例3

実験例2で用いたのと同様の貼付剤(10cm²)を、それぞれ3人の被験者(健康人、男性)の上腕部に貼付し、72時間後にこれを剥離して回収した。この貼付剤をメタノールで抽出し、HPLCにより17 β -エストラジオールの濃度を測定した。比較例5の貼付剤については、剥離後、細かく裁断してメタノールによる抽出を行なった。薬物濃度から剥離後の貼付剤に残留する薬物を算出し、貼付剤に当初含有される薬物との差を皮膚移行量とした。それぞれの貼付剤を用いたときの皮膚移行量を表2に示す。

表2

	皮膚移行量 (μ g/日)
実施例1	180
実施例2	140
実施例3	250
比較例1	100
比較例3	40
比較例4	35
比較例5	40

表2から、本発明の貼付剤は、同一面積、同一投与量である場合に、比較例の各貼付剤に比べ、薬物の皮膚移行量が極めて大きいことがわかる。

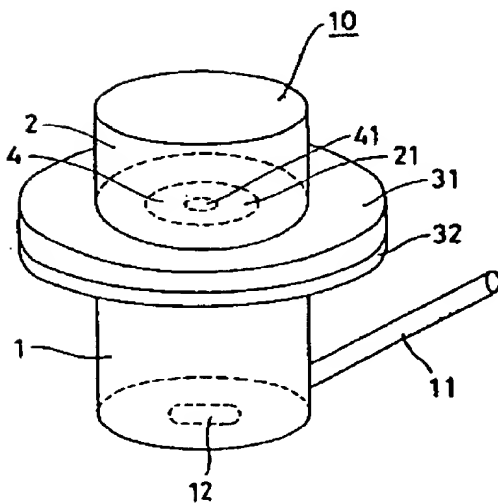
(発明の効果)

本発明によれば、このように、エストラジオールおよび/またはそのエステルを含有し、該薬物の皮膚透過性が高く、小面積であっても充分な量の薬物が供給され得る経皮吸収貼付剤が提供される。さらに、該薬物は、長時間にわたり所定量ずつ放出されるという優れた効果も認められる。貼付剤に使用されている粘着基剤は皮膚刺激性がなく発赤などの皮膚傷害も回避される。本発明の貼付剤は、エストラジオールの徐放製剤として広く利用され得る。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、貼付剤に含まれる薬物の皮膚透過性を試験するための拡散セルを示す斜視図、第2図は、本発明および他の貼付剤に含まれるエストラジオールの皮膚透過性を示すグラフである。

第1図



第2図

